

生命と化学

2021 年度採択研究代表者

2022 年度

年次報告書

鈴木 千恵

浜松医科大学 光先端医学教育研究センター

助教

補体活性化の画像化によるニューロン貪食のインビボ評価

研究成果の概要

種々の精神神経疾患の病態に神経炎症が関与すると考えられているが、神経炎症を作用特異的にインビボ評価する方法は確立されておらず、アルツハイマー型認知症 (AD) などの精神神経疾患の病態解明研究や治療薬開発の障壁の一つとなっている。本研究課題では、神経炎症に関わるミクログリアの多様な作用のうち AD モデル動物において発症初期に観察され AD 発症の一因となる可能性が示されているミクログリアによるニューロン貪食作用に着目し、ニューロン貪食作用を特異的に評価可能なインビボ評価法として、ミクログリアによるニューロン貪食作用の引き金となる脳内における補体活性化を検出可能な PET プローブの開発を目的とした。本研究期間内には、補体活性化産物に対する優れた親和性と脳移行性に適した脂溶性を有する PET プローブを設計、標識合成し、正常および補体活性化モデル動物における体内動態評価を目指す。

2022 年度には、前年度に確立した方法を活用し、PET プローブ候補化合物の非放射性標品を 13 種類合成し、補体活性化産物への親和性を評価した。次いでもっとも高い補体活性化産物親和性を示した候補化合物 2Me を炭素-11 (^{11}C) 標識二酸化炭素から放射標識合成する条件を検討し、 $[^{11}\text{C}]2\text{Me}$ を短時間に再現性良く、高収率かつ高純度に得られる放射標識法を確立した。当該標識体のインビトロおよびインビボにおける安定性を評価したところ、正常ラットの血漿中で安定に存在し、血漿タンパクへの結合率も低値であることを確認した。正常ラットに静脈内投与したところ、投与直後に正常脳へ取り込まれその後速やかに排出されたことから、当該標識体が中枢神経を標的としたニューロン貪食作用を特異的に評価可能なインビボ評価を目的とした PET プローブ候補として適切な基礎的性質を有することが確認された。